

## Додементные нейрокогнитивные расстройства: диагностические и терапевтические аспекты

Гаврилова С.И.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», г. Москва

**Резюме.** В работе рассматривается концепция мягкого когнитивного снижения (Mild cognitive impairment — MCI) и современные подходы к диагностике предементной (симптоматической) стадии болезни Альцгеймера. Освещаются применявшиеся ранее попытки проведения превентивной терапии деменции, обусловленной болезнью Альцгеймера. Рассматриваются результаты новых клинических и нейробиологических исследований, направленных на поиск методов клинико-биологического мониторинга и прогноза пролонгированных эффектов разных видов нейропротективной терапии (на моделях курсовой терапии цитиколином и церебролизином).

**Ключевые слова:** мягкое когнитивное снижение, болезнь Альцгеймера, мониторинг терапии, цитиколин, церебролизин

### Pre-dementia neurocognitive disorder: diagnostic and therapeutic aspects

Gavrilova S.I.

FSBI «Mental Health Scientific Center», Moscow

**Summary.** There are the concept of mild cognitive decline (Mild cognitive impairment — MCI) and current approaches to the diagnosis pre-dementia (symptomatic) stage of Alzheimer's disease in this discussing article. The article highlights previously attempts of preventive treatment of dementia due to Alzheimer's disease. This article discusses the resultsof the new clinical and neurobiological research aimed at finding the clinical and biological monitoring methods and the prognosis of prolonged effects of different types of neuroprotective therapy (on models oftherapeutic courseswith Cerebrolysin and Citicoline).

**Key words:** mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, monitoring therapy, citicoline, cerebrolysin

**П**роблема деменции, обусловленной болезнью Альцгеймера (БА), представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современного мира, ВОЗ признала деменцию вообще и БА, как наиболее частую причину деменции, приоритетной проблемой здравоохранения.

Как известно, деменция, обусловленная первичным нейро-дегенеративным процессом альцгеймеровского типа, развивается постепенно, исподволь на протяжении длительного периода времени (до 10-15 и более лет) и может годами оставаться нераспознанной. Прогрессирование болезни неизбежно сопряжено с формированием у пациентов тяжелой деменции, на которую приходится наибольшая часть (3/4) от всех затрат на обеспечение медико-социальной помощью таких больных. Многие члены семьи больного могут ретроспективно назвать наиболее ранние и малозаметные симптомы забывчивости или изменений характера пациента, которые за несколько лет до явного заболевания были предвестниками развивающейся болезни. О таких «прообразах» будущих корковых «очаговых» расстройств, характерных для развернутой стадии БА, писал Э.Я. Штернберг [1]. Подтверждением того, что первичный нейродегенеративный процесс альцгеймеровского типа имеет «немую» доклиническую стадию развития, на которой диагноз собственно болезни еще не может быть поставлен, служат данные нейростологических исследований.

Н. Braak и Е. Braak [2] идентифицировали 6 стадий нейрофибриллярных изменений, соответ-

ствующим нарастающей тяжести когнитивного дефицита при развитии БА и провели сопоставление прижизненных психометрических данных с выраженностью и распространенностью нейрофибриллярной патологии. При аутопсийном исследовании они обнаружили, что даже у когнитивно нормальных пожилых имеются минимально представленные нейрофибриллярные клубки (НФК), локализованные только в энторинальной коре и гиппокампе.

У пациентов с легким когнитивным снижением обнаруживается возрастание плотности НФК в медиальных отделах височных долей и гиппокампе, а также нейротические бляшки. Таким образом, пациенты с когнитивным снижением, еще не достигшим выраженности деменции, имеют те же классические нейропатологические маркеры, что и пациенты с БА. У последних нейрофибриллярная патология и нейротические бляшки становятся более многочисленными и распространяются на височно-теменные и лобные неокортикальные структуры. Однако оставалось неясно, где же проходит разграничительная линия, разделяющая легкое когнитивное нарушение, соответствующее нормальному старению, и прогностически неблагоприятное когнитивное снижение, соответствующее продромальной стадии БА. Определить такую границу оказалось очень трудно, если не невозможно даже при тщательном психометрическом тестировании. Это связано прежде всего с очень широким диапазоном различий в выполнении когнитивных тестов у здоровых лиц, в част-

ности, вследствие разницы в уровне интеллектуального развития и образования. Поэтому нет и по-видимому не может быть надежной универсальной границы между нормальными и патологическими оценками в выполнении когнитивных тестов, которые можно было бы применить в диагностических целях.

Современная исследовательская концепция мягкого когнитивного снижения (Mildcognitiveimpairment- MCI ) родилась из необходимости идентифицировать категорию пациентов с таким ухудшением когнитивных функций, которое представляет собой промежуточную стадию между возрастной нормой и деменцией и имеет повышенный риск перехода в деменцию в течение ближайших 3-5 лет. Исследования такого рода промежуточных состояний недавно привели к выработке «консенсуса» — соглашения о том, что синдром когнитивного снижения, предшествующий диагнозу первичной дегенеративной деменции, можно охарактеризовать, используя набор широко структурированных клинических указаний.

Дефиниция синдрома MCI, сформулированная в клиническом руководстве [3] по мягкому когнитивному снижению группой авторов из исследовательского центра по деменции Нью-Йоркского Университета и их коллегами из Лондонского Института неврологии, определяет эту диагностическую категорию следующим образом: «когнитивный синдром, определяемый легкими признаками ухудшения памяти и/или общим когнитивным снижением при отсутствии данных за наличие синдрома деменции и при исключении вероятной связи когнитивного снижения с каким-либо иным церебральным или системным заболеванием, органной недостаточностью, интоксикацией, в том числе, медикаментозной, а также с депрессией или умственной отсталостью».

Операциональные критерии, которыми рекомендуется пользоваться для диагностики синдрома мягкого когнитивного снижения, следующие:

- жалобы больного на легкое снижение памяти, подтверждаемые информантом (обычно членом семьи), и выявляемое объективно легкое когнитивное снижение по крайней мере в тестах на исследование памяти и тех когнитивных сфер, которые обычно явно нарушаются при БА;
- признаки когнитивного дефицита соответствуют 3-й стадии по шкале Global Deterioration Scale (GDS)[4] и оценке 0,5 по шкале Clinical Dementia Rating –CDR[5];
- диагноз деменции не может быть поставлен;
- повседневная активность остается сохранной, хотя может быть легкое ухудшение в сложных и инструментальных видах повседневной и профессиональной деятельности.

Шкала GDS структурирована по 7 степеням тяжести нарушений когнитивных и функциональных способностей: 1 — соответствует норме;

2 — нормальному старению; 3 — мягкому когнитивному снижению; с 4 по 7 — соответственно: мягкой, умеренной, умеренно-тяжелой и тяжелой стадиям деменции.

Сходным образом построена и шкала CDR.. Описание выраженности когнитивных и функциональных нарушений, соответствующих оценке 0,5, сходно с описанием 3ей стадии по шкале GDS, но более четко структурировано по 6 параметрам когнитивного и функционального дефицита.

Используемые сегодня методологические подходы (психометрический в сочетании с известными непрямыми объективными маркерами) дают большую степень «покрытия» когнитивных показателей между нормой и патологией и потому вряд ли могут служить надежными методами дифференциации стабильного и прогрессирующего (до деменции) вариантов синдрома MCI. Для решения проблемы ранней (доклинической) диагностики БА необходима организация проспективных исследований с использованием для динамической оценки лиц с синдромом MCI следующих мультидисциплинарных подходов: психопатологического и психометрического; системного нейropsychологического; молекулярно-генетического и биохимического (с использованием новых диагностических маркеров, желательных определяемых в сыворотке крови, а не в ликворе); и возможно также — усовершенствованного нейроинтраскопического. Можно предполагать, что комплекс исходных параметров, установленных с помощью упомянутых методов, позволит разработать значительно более надежные и специфические критерии (или диагностический алгоритм) для доклинической диагностики БА, нежели те, которыми оперирует современная концепция MCI.

Новые диагностические методы, позволяющие с достаточно высокой надежностью диагностировать БА на стадии ее субклинического течения, являются или травматичными (определение ликворных маркеров) или чрезвычайно затратными (позитронно-эмиссионная томография с лигандами бета-амилоида). Поэтому поиск ранних диагностических маркеров, особенно относительно недорогих и нетравматичных, также, как и поиск новых терапевтических мишеней для превентивной терапии деменции, является чрезвычайно актуальной научной задачей. Разработка панели новых биологических маркеров, позволяющих на ранней преддементной стадии выявить БА, провести дифференциальный диагноз и определить прогноз течения заболевания, имеет большую научную и практическую значимость, давая возможность улучшить прогноз для пациентов и снизить социально-экономический ущерб для общества.

В последние годы в мировой литературе и в России активно исследуется роль воспаления и иммунной системы мозга на ранних этапах их патогенеза [6]. На животных моделях БА показано, что в ходе развития болезни чрезмерно активированная микроглия (макрофаги мозга) повреждает нейроны за счет повышенной секреции ме-

диаторов воспаления (свободные радикалы, цитокины и др.). К чрезмерной реакции воспаления и нарушению захвата микроглией бета-амилоида предрасполагают генетические факторы риска, наиболее значимый из которых — наличие гено-типа ApoE $\epsilon$ 4. По современным данным, изменения со стороны иммунной системы могут наблюдаться уже на самых ранних стадиях заболевания, в результате чего повышенный уровень медиаторов воспаления может определяться в периферическом кровотоке пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения [7]. В то же время плохо изученным при БА остается соотношение и активность клеток адаптивного иммунитета, нет также данных об их динамике в ходе прогрессирования деменции альцгеймеровского типа. При БА и синдроме МСІ отмечается изменение содержания в ЦНС и в кровотоке ростовых нейротрофических факторов, обеспечивающих регенеративные процессы, нейропротекцию, синаптическую пластичность [8]. Показано их влияние на системное воспаление и активацию адаптивного иммунитета [9], что делает эти белки перспективной мишенью для изучения на ранних стадиях нейродегенеративных заболеваний, в комплексе с маркерами воспалительной активации иммунной системы. В последние годы в области ранней додементной диагностики БА был выделен ряд новых клинико-биологических периферических биомаркеров, отражающих связь между клиническими показателями прогрессирования когнитивного дефицита, обусловленного БА, и биохимическими показателями, отражающими участие иммунных процессов в развитии заболевания [10], а также с показателями, отражающими состояние эндогенной системы защиты и восстановления мозга [11].

Полученные в последние годы данные показывают, что при развитии когнитивного снижения в течение длительного времени существует постоянный дефицит неприлизина — амилоиддеградирующего фермента, что может приводить к существенному изменению метаболизма  $\beta$ -амилоида и накоплению его в разных органах и тканях, включая мозг [13], что в свою очередь может приводить к нарушению деятельности нервных клеток и их гибели вследствие развития нейродегенерации и к прогрессированию когнитивного дефицита. Полученные данные также свидетельствуют, что при развитии деменции, обусловленной БА, дефицит активности неприлизина усугубляется. Существенное снижение активности неприлизина не только усиливает накопление амилоидного пептида, но и приводит к нарушению структуры мозга, межклеточного взаимодействия и метаболизма ряда нейротрансмиттеров и на клиническом уровне — к прогрессированию ухудшения памяти и других когнитивных функций [14]. Данные, полученные в нашем совместном исследовании с сотрудниками Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова об изменении активности неприлизина в плазме крови у лиц с амнестическим типом синдрома МСІ и у больных БА [12], схожи с полу-

ченными ранее данными Huang et al [16], показавших изменения активности этого фермента в теменной и фронтальной коре головного мозга у аналогичных групп пациентов [15].

В частности, в нашем исследовании было установлено, что у пациентов с аМСІ активность НЕП в среднем ниже на 19%, АХЭ — на 33% и БуХЭ — на 15% по сравнению с контролем. Соответствующее снижение активности ферментов для больных с БА оказалось еще более выраженным: для НЕП на 42%, АХЭ — на 66% и БуХЭ — на 33% по сравнению с контролем. Полученные данные таким образом свидетельствуют, что для пациентов с аМСІ и БА характерна общая тенденция к снижению ферментативной активности АХЭ, БуХЭ и НЕП в плазме крови по сравнению с контролем (рис. 1). Снижение этих показателей коррелирует с уровнем когнитивных дисфункций и предположительно может использоваться как комплекс биомаркеров для ранней диагностики. БА у пациентов с нарушениями памяти и когнитивного функционирования. Безусловно необходимо подтверждение этих данных на большой выборке пациентов с БА и аМСІ.

В ходе проведения упомянутого исследования было, кроме того, проведено пилотное открытое клиническое исследование эффективности курсовой 1,5 месячной терапии цитиколином у пациентов с аМСІ (в суточной дозе 1000 мг).

Цитиколин — препарат с мультитargetными свойствами. Доказано, что цитиколин обладает доказанной способностью улучшать биосинтез фосфатидилхолина и ацетилхолина, ингибировать процессы перекисного окисления липидов и снижать глутат-индуцированный апоптоз. Он активизирует энергетические процессы в нейронах за счет улучшения функций митохондрий нейронов, тем самым способствуя нормализации процессов тканевого дыхания.

В ходе исследования было установлено, что наряду с улучшением когнитивного функционирования, определявшегося с помощью батареи нейропсихологических тестов, восстанавливалась активность АХЭ, БуХЭ и НЕП у пациентов с аМСІ до значений, соответствующих или близких к нормальным. В частности, обнаружено повышение средней удельной активности НЕП на 40% по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, соответственно активность АХЭ повысилась на 33%, а БуХЭ — на 19%. Предположительно изменение уровня этих показателей может использоваться для объективного мониторинга терапевтического эффекта при проведении терапии цитиколином у пациентов с аМСІ.

Как свидетельствует анализ публикаций последних двух десятилетий, многочисленные попытки разработки превентивной терапии БА до сих пор не увенчались успехом. В качестве возможных превентивных терапевтических подходов применялись разнообразные виды терапевтического вмешательства, включавшие как средства, применяемые в настоящее время для лечения БА (донепезил и галантамин), так и препараты Гин-

<b>Таблица 1. Разработка подходов к превентивной терапии деменции у пожилых больных с синдромом мягкого когнитивного снижения (клинические исследования, проведенные в ФГБНУ НЦПЗ)</b>			
Препарат, Производитель	Диагноз	Длительность терапии, дозы	Результаты
Танакан (EGb 761) ИПСЕН ФАРМА Франция	Синдром мягкого когнитивного снижения — МСІ	6 месяцев 120 мг/сут перорально	Гаврилова С.И., Федорова Я.Б., Рощина И.Ф., Колыхалов И.В. Опыт клинического применения танакана в лечении синдрома мягкого когнитивного снижения. Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2006, №10, с.42-46.
Ноопепт ОАО «ФАРМСТАН-ДАРТ» Россия	Синдром мягкого когнитивного снижения амнестического типа — а-МСІ	3 месяца 20-30мг/сут перорально	Гаврилова С.И., Колыхалов И.В., Федорова Я.Б., Калын Я.Б., Селезнева Н.Д. Опыт клинического применения Ноопепта в лечении синдрома мягкого когнитивного снижения. Ж. Современная терапия психических расстройств, №1,2008, с. 27-32.
Церебролизин ЭВЕР НЕЙРО ФАРМА ГмБХ Австрия	Синдром мягкого когнитивного снижения амнестического типа – а-МСІ	3 года 30мл в/в № 20 по 2 курса в года внутривенно капельно	Гаврилова С.И., Колыхалов И.В., Фёдорова Я.Б., Селезнева Н.Д., Калын Я.Б., Рощина И.Ф., Одинак М.М., Емелин А.Ю., Кашин А.В., Густов А.В., Антипенко Е.А., Коршунова Ю.А., Давыдова Т.А., Г. Месслер. Возможности превентивной терапии болезни Альцгеймера: результаты 3-летнего проспективного открытого сравнительного исследования эффективности и безопасности курсовой терапии церебролизином и кавинтоном у пожилых пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения. Ж. Неврологии и психиатрии им.С.С. Корсакова, 2010, №1, с.68-75
Актовегин Такеда Япония	Синдром мягкого когнитивного снижения церебрально-сосудистого генеза	56 дней 200 мг (5 мл) внутримышечно	Н.М.Михайлова, Н.Д. Селезнева, Я.Б. Калын, И.Ф. Рощина, С.И. Гаврилова. Эффективность лечения актовегином больных пожилого возраста с синдромом мягкого когнитивного снижения церебрально-сосудистого генеза. Ж. Неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2013, № 7, С. 69— 76
Цераксон Такеда Япония	Синдром мягкого когнитивного снижения амнестического типа – а-МСІ	3 месяца 1000 мг/сут перорально	Гаврилова С.И., Фёдорова Я.Б., Калын Я.Б., Гантман М.В., Колыхалов И.В. Цераксон (Цитиколин) в лечении синдрома мягкого когнитивного снижения (Mildcognitiveimpairment). Ж. Неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2011, № 12. С. 16— 20.
Карнитетин, ПИК Фарма, Россия	Синдром мягкого когнитивного снижения амнестического типа – а-МСІ	3 месяца 1770мг/2360мг перорально	Федорова Я.Б., Колыхалов И.В., Гаврилова С.И. Опыт клинического применения ацетил-L-карнитина (Карнитетин®) у пациентов с амнестическим типом синдрома мягкого когнитивного снижения. Consiliummedicum. Неврология, 2014г., № 1, С. 60— 65

ко билоба, нестероидные противовоспалительные средства, статины, токоферол и аскорбиновая кислота и т.п.) не продемонстрировали клинически значимых эффектов. Поиск возможных подходов к разработке превентивных стратегий терапии БА остается, наряду с разработкой ранних диагностических методов, одним из основных направлений научных исследований, проводимых в отделе гериатрической психиатрии НЦПЗ РАМН (а позднее ФГБНУ НЦПЗ) в последнее десятилетие. Перечень некоторых из опубликованных исследований приведен в табл.1.

Предметом особого нашего внимания стали исследования, направленные на разработку превентивного нейротрофического воздействия, которое, с нашей точки зрения, может рассматриваться как «барьер» на пути развития нейродегенера-

ции. Нейротрофическое воздействие — естественный процесс, который включает нейропротекцию, нейропластичность, нейрогенез и повышение выживаемости нейронов в условиях неблагоприятного воздействия, например, в условиях гипоксии, ишемии, травмы головного мозга, эксайтотоксичности и амилоидогенеза. Все указанные процессы участвуют в стимуляции и поддержке эндогенной системы защиты и восстановления мозга. Нейротрофическое воздействие в организме реализуется через нейротрофины — семейство регуляторных белков нервной ткани, которые синтезируются как в нейронах, так и в нейроглии и непосредственно обеспечивают процессы пролиферации, дифференцировки и функционирования нейронов и поддержания их жизнеспособности. Естественные нейротрофины CNTF (цилиар-

ный нейротрофический фактор), GDNF (глиальный нейротрофический фактор), инсулиноподобные факторы роста (IGF-1 и IGF-2), NGF (фактор роста нервов) представляют собой крупные белковые молекулы, неспособные проникать через гематоэнцефалический барьер и по этой причине недоступные для экстрацеребрального терапевтического введения. Ограниченные попытки их введения непосредственно в желудочки мозга были быстро остановлены из-за тяжелых нежелательных явлений. В то же время один из препаратов, ранее длительно использовавшихся для лечения церебрально-сосудистой патологии, — церебролизин — в последнее время стал предметом многих нейробиологических исследований, доказавших его структурную и функциональную аналогию с нейротрофинами [16,17].

В настоящее время церебролизин является препаратом выбора при лечении неврологических заболеваний различного генеза. Доказано, что церебролизин обладает нейротрофическими и нейротропными свойствами, обусловленными содержанием в его составе активных фрагментов нейротрофических пептидов — фактора роста нервов (NGF), цилиарного нейротрофического фактора (CNTF), глиального нейротрофического фактора (GDNF), инсулиноподобных факторов (IGF-2 и IGF-1). Также в церебролизине содержатся биологически активные пептиды (энкефалины, орексин, галанин) и важнейшие аминокислоты, часть из которых может выполнять роль нейромедиаторов (глутамат, аспарат,  $\gamma$ -аминомасляная аминокислота,  $\beta$ -аланин, таурин, глицин лизин, аргинин и др.). Эти аминокислоты могут участвовать в регуляции основных нервных процессов (возбуждение, торможение, бодрствование и сон, синаптическая пластичность, эмоции, поведение, память, обучение).

К настоящему времени создана большая экспериментальная база, касающаяся физиологических механизмов действия церебролизина. Доказанные регенеративные и нейротропные свойства церебролизина [18-20] обусловлены следующими механизмами его действия: активацией сигнального каскада Shh (Sonic hedgehog) и сигнального пути PI3K/Akt, которые активируются NGF и орексином, входящих в его состав. Терапия церебролизинем значительно увеличивает деление нейрональных клеток — предшественников и их дифференциацию в нейроны и олигодендроциты, что сопровождается одновременным усилением активности каскада Shh [21]. Причиной усиления активности последнего может быть действие NGF, активные фрагменты которого входят в состав церебролизина. Лечение церебролизинем по данным G.S. Georgy и соавт. [22] приводит к повышению уровня IGF-1 и серотонина при одновременном снижении уровня провоспалительного фактора ФНО- $\alpha$ . Доказано, что и NGF, и орексин стимулируют синтез BDNF — нейропептида, участвующего в механизмах регенерации нейронов [23]. K.Ubhi и соавт. [24] показали, что церебролизин стимулирует продукцию холинергиче-

ских нейронов и увеличивает общую длину дендритных пирамидальных нейронов [25].

В ряде двойных слепых плацебо-контролируемых исследований была продемонстрирована эффективность и безопасность применения церебролизина при лечении БА, как в рамках монотерапии, так и в комбинированной терапии с ингибиторами ХЭ [26-31].

По данным ряда клинических и экспериментальных исследований [32,33] терапевтические эффекты в отношении когнитивного функционирования больных БА сохраняются на протяжении 3-х месяцев и более после завершения терапии. Установленные физиологические механизмы действия церебролизина и его клиническая эффективность при лечении мягкой и умеренной стадии БА и синдрома аМСЛ дают основание для реализации превентивной терапии БА у лиц из группы риска по этому заболеванию.

Однако, лечение церебролизинем проводится парентерально повторными курсами (1-2 раза в год), что требует существенных финансовых и временных затрат. Поэтому представлялось важным выявить лабораторные параметры, обладающие предсказательными свойствами в отношении пролонгированной терапевтической эффективности этого препарата для предотвращения развития деменции и выявить маркеры для объективного мониторинга длительных эффектов терапии у лиц с синдромом аМСЛ.

В недавно проведенном нами в сотрудничестве с группой сотрудников Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова исследовании мы изучили в качестве возможного маркера эффективности терапии пациентов с когнитивными нарушениями уровень аутоантител к двум функционально значимым белкам нейронов мозга — рецептору нейротрофинов р75 и ацетилхолиновому рецептору альфа7-типа. Рецептор нейротрофинов р75 играет важную роль в регуляции клеточного метаболизма в норме и запускает клеточную гибель при развитии патологий [34,35]. Известно, что уровень белка р75 резко повышается у пациентов с диагнозом БА [36]. Альфа7-тип ацетилхолинового рецептора участвует в регуляции механизмов памяти и других когнитивных процессах и в отличие от рецептора нейротрофинов р75, при развитии БА количество ацетилхолинового рецептора этого типа в мозге резко снижается [37].

Целью этого исследования была оценка немедленных и отсроченных терапевтических эффектов курсовой терапии церебролизинем, а также выделение биомаркеров для мониторинга эффективности лечения и прогнозирования его долговременного воздействия у лиц с синдромом аМСЛ.

Всем пациентам был проведен четырехнедельный курс терапии из 20 внутривенных капельных инфузий церебролизина по 30 мл (с постепенным наращиванием дозы препарата в течение первых четырех дней) в 100 мл физиологического раствора.

В ходе наблюдения были выполнены 4 визита:

Визит 1 (скрининговый) (-14-0 день исследования); визит 2 (0 день исследования) — день начала курса терапии; визит 3 (4 недели исследования + 3 дня) — окончание курса лечения; визит 4 (10 недель исследования + 3 дня) — оценка отсроченных эффектов терапии (через 6 недель после окончания лечения); визит 5 (26 недель исследования + 3 дня) — оценка отдаленных эффектов терапии.

В качестве первичных критериев оценки эффективности терапии были выбраны результаты тестирования по следующим шкалам (в баллах): CGI (Clinical Global Impression — шкала общего впечатления); вторичными критериями оценки эффективности являлись результаты тестирования по шкалам: MMSE (Mini-Mental State Examination — минитест оценки когнитивных функций); MoCA-test (Монреальская шкала оценки когнитивных функций); MDRS (Mattis Dementia Rating Scale: звуковые и категориальные ассоциации, реципрокная координация, графомоторная проба, обнаружение сходства, память; FAB (Frontal Assessment Battery: Motor series, Selective attention — Батарея лобной дисфункции);

Тест рисования часов; BNT (Boston Naming test — Бостонский тест называния); Тест запоминания 10 слов; Отсроченное воспроизведение 10 слов; Называние цифр в прямом и обратном порядке.

В исследование были включены 20 пациентов, однако для обработки результатов отобраны 19 больных, т.к. 1 больной был исключен из исследования из-за нежелательных явлений, которые не были связаны с проводимой курсовой терапией церебролизином.

Все 19 пациентов были исследованы методом МРТ головного мозга: при этом 5 пациентов наряду с признаками наружной и внутренней гидроцефалии отмечались единичные мелкие сосудистые очаги; у 2 пациентов были признаки только наружной гидроцефалии; у 12 пациентов — признаки наружной и внутренней гидроцефалии.

Отчетливое улучшение состояния большинства больных прослеживалось при оценке по шкале CGI уже на 4-ой нед. исследования (т.е. на момент завершения терапии): у 5 пациентов было отмечено умеренное или значительное улучшение, у 12 пациентов — минимальное улучшение и только у 2 пациентов состояние когнитивных функций не изменилось. При оценке на 10 и 26 недель исследования (соответственно через 6 и 22 недели после завершения терапии) данные тенденции сохранились.

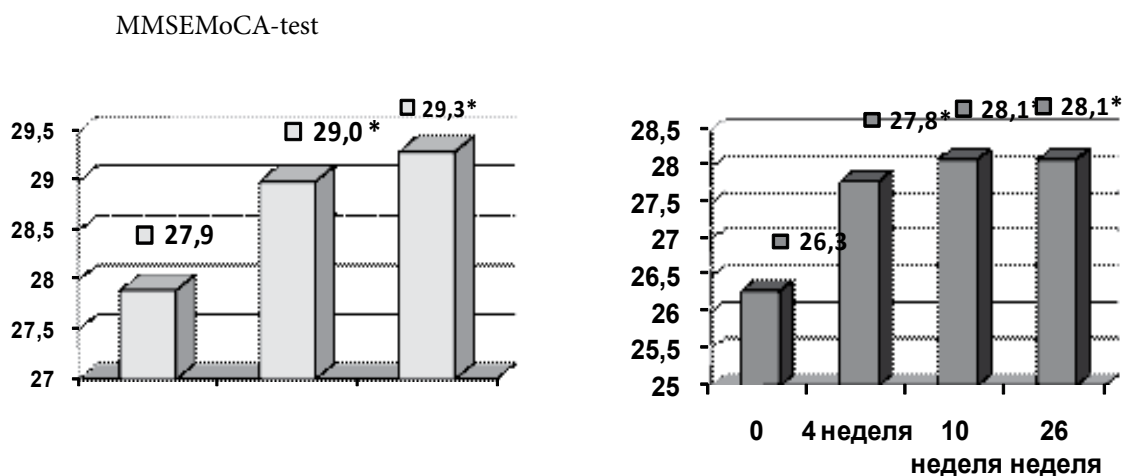
Статистически значимое улучшение когнитивного функционирования больных было установлено по шкале MMSE и «Монреальской шкале оценки когнитивных функций» (MoCA-test) как немедленно после окончания курса лечения, так и через 6 и 22 нед. после его окончания (рис. 1).

Положительная значимая динамика среднего показателя по тесту «Рисования часов» была отмечена к окончанию терапии церебролизином (4 неделя) (увеличение с 8,98 до 9,65). При дальнейшем наблюдении (10 и 26 нед.) данный показатель оставался на достигнутом после окончания лечения уровне.

Анализ динамики показателей по Бостонскому тесту называния показал их статистически значимое увеличение как при оценке через 4 нед., так и через 10 и 26 нед. с начала исследования (увеличение показателей с 47,87 до 49,89, 51,05 и 50,8 соответственно).

По результатам анализа данных по шкале лобной дисфункции как через 4 и 10 нед., так и на 26 нед. исследования было выявлено статистически значимое улучшение показателей (рост составил с 13,9 до 14,6, 14,7 и 14,6 соответственно). Различия значимы по сравнению с оценкой до начала терапии ( $p < 0,05$ ).

По данным теста называния цифр в прямом и обратном порядке выявлено статистически значимое увеличение показателей к окончанию терапии церебролизином (4 нед.) как при прямом называ-



Различия значимы по сравнению с оценкой до начала терапии \* —  $p < 0,05$   
Рис. 1. Динамика показателей когнитивного функционирования (шкала MMSE и MoCA-test) у пациентов с синдромом MCI после терапии церебролизином

нии цифр (с 6,1 до 6,4), так и при назывании цифр в обратном порядке (с 4,4 до 4,5). При оценке этих показателей через 6 и 22 недели после окончания терапии (10 и 26 нед. исследования) эти показатели не только не уменьшились, но оставались на значимо высоком уровне по сравнению с оценкой до начала терапии (различия значимы по сравнению с оценкой до начала терапии \*— $p < 0,05$ ).

Анализ динамики показателей по тесту воспроизведения 10 слов показал статистическое значимое увеличение показателей непосредственно и отсроченного воспроизведения к окончанию курса лечения (4 нед.). В дальнейшем показатель прямого воспроизведения слов к 10 и 26 нед. исследования снизился по сравнению с оценкой к 4 нед. Показатель же отсроченного воспроизведения слов, оставался на значимо более высоком уровне по сравнению с исходной оценкой вплоть до 26 нед. исследования. По данным теста оценки вербальных ассоциаций было выявлено значимое увеличение показателей звуковых ассоциаций к 4 и 10 нед. (с 14,8 до 16,2 и 16,4 соответственно), к 26 нед. этот показатель снизился до 15,4 баллов (незначимо). При анализе категориальных ассоциаций не отмечалось значимых изменений по данному показателю при последующих оценках на 4, 10 и 26 нед. исследования.

Анализ показателей теста Матисса выявил статистически значимый рост показателей по тестам: сходства (к 4 и 26 нед.) и памяти (к 4, 10 и 26 нед.). Показатели реципропной координации и графомоторной пробы оставались на стабильном уровне на протяжении всего исследования.

Таким образом, по результатам оценки эффективности лечения пациентов с синдромом аМСИ церебролизином (в дозе 30 мл в 100 мл физиологического раствора с постепенным наращиванием дозы по вышеописанной схеме), проводившегося на протяжении 4 недель, было выявлено статистически достоверное улучшение показателей когнитивного функционирования по следующим шкалам: MMSE, MoCA-тесту, Бостонскому тесту называния и тесту рисования часов, по шкале лобной дисфункции, по тестам повторения цифр, тесту воспроизведения 10 слов, тесту деменции Матисса немедленно после окончания курса терапии (4 нед.). Оценка через 10 нед. исследования, т.е. через 6 нед. после окончания курса, показала сохранение достигнутого терапевтического эффекта по большинству проведенных тестов. К окончанию исследования (26 нед.) установлено сохранение терапевтического эффекта на уровне достигнутого на 10 нед. исследования по 4 из 9 тестов и небольшое незначимое снижение оценок по остальным когнитивным тестам, однако оценка по 7 из 9 когнитивных оставалась значимо выше показателей к началу лечения. Исключение составили только тесты на вербальные и категориальные ассоциации и на запоминание 10 слов.

По результатам проведенного скрининга сывороток крови 19 пациентов, отобранных на 0, 10 и 26 неделе, было обнаружено наличие аутоантител, направленных только на фрагмент 155-164 ре-

цептора нейротрофинов р75. Наиболее выраженные отличия в оптических плотностях наблюдали между первым и третьим отборами крови, в связи с этим изменение уровня антител в результате терапии (дельта) рассчитывали по формуле (ОП—ОПфонI)-(ОПФ—ОПфонФ), где ОП—оптическая плотность, полученная при связывании с пептидом сыворотки 1-го забора (0 день), ОПфонI—оптическая плотность, полученная при связывании с планшетом без пептида сыворотки 1-го забора, ОПФ—оптическая плотность, полученная при связывании с пептидом сыворотки 3-го забора (26 неделя), ОПфонФ—оптическая плотность, полученная при связывании с планшетом без пептида сыворотки 3-го забора. Отличия в оптических плотностях сывороток между первым и вторым отборами были существенно меньше.

По результатам выраженности клинического эффекта пациентов разделили на 2 группы. 1 группу составили пациенты, с выраженным терапевтическим эффектом от лечения церебролизином (10 чел) и во 2 группу вошли пациенты, терапия которых вызвала минимальный терапевтический эффект, или пациенты без улучшения (9 чел.). Группы формировались по суммарной экспертной оценке с учетом общего клинического впечатления исследователя и пациента, а также динамики когнитивных показателей.

По уровню когнитивного функционирования к началу исследования пациенты 2х групп значимо не различались, за исключением оценки по MoCA-тесту и субтесту оценки памяти по шкале Матисса, по которым пациенты 1 группы имели значимо более высокие исходные оценки по сравнению с пациентами 2 группы.

Следует отметить, что группы не различались ни по частоте генотипа APOE4(+), ни по показателям шкал Хачинского и Гамильтона. Пациенты 2 группы оказались старше пациентов 1 группы на 5,5 лет, но эти различия не были статистически значимыми.

При сравнении исходных параклинических показателей у больных 1 и 2 групп значимые различия отмечены только по уровню естественных антител к короткому пептидному фрагменту рецептора нейротрофинов р75. Этот показатель в группе с лучшим терапевтическим ответом был исходно значимо выше, чем во 2 группе пациентов.

При сравнении динамики разности показателей когнитивных функций к 10 нед. исследования (т.е. через 6 нед. после окончания лечения) не было установлено значимых различий между 1 и 2 группами, хотя по большинству когнитивных параметров улучшение было более выражено в 1 группе пациентов.

При сравнении динамики разности показателей когнитивного функционирования на 26 неделе исследования (т.е. через 22 нед. после окончания лечения) по сравнению с начальной оценкой значимые различия между группами были выявлены по шкале MMSE и тесту на запоминание 10 слов. В 1 группе через 26 нед. с начала исследова-

**Таблица 2. Динамика параклинических показателей к 10 и 26 неделям исследования (по сравнению с исходной оценкой) в 1 и 2 группах пациентов с аМСИ**

Разность показателей между 0 днем и 10 и 26 неделями	Среднее значение по 1 группе	Среднее значение по 2 группе	p	Ст.откл. 1 группа	Ст.откл. 2 группа
p75— 10 нед	-0,082	0,0341	0,012173	0,0956	0,0727
p75— 26 нед	-0,133	0,0348	0,000025	0,0649	0,0625

Во 2 группе снижение этого показателя не наблюдалась ни на 10, ни на 26 нед. исследования.

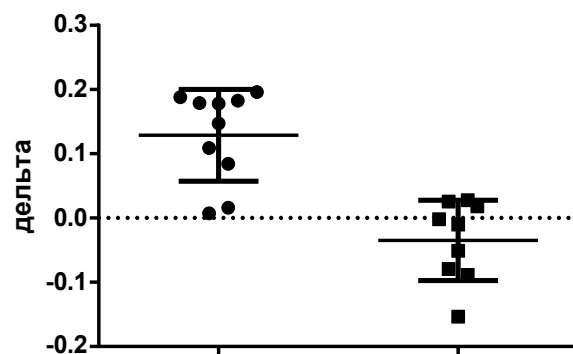
ния значимо улучшились оценки по шкале MMSE по сравнению со 2 группой (соответственно на 2 и 0,8 балла) и пациенты 1 группы стали в среднем запоминать на 0,5 слова больше, тогда как во 2й группе показатель запоминания слов ухудшился за этот период на 0,9 балла.

При сравнении динамики параклинических показателей в 1 и 2 группах значимые межгрупповые различия выявлены только по динамике уровня естественных антител к короткому пептидному фрагменту рецептора нейротрофинов p75 (табл. 2). В группе 1 уровень естественных антител к p75 снизился после лечения (как на 10, так и на 26 нед.) и оставался на более низком по сравнению с исходным уровнем.

На рис. 2 приведено изменение уровня антител в результате терапии церебролизином для пациентов 1 и 2 групп к 26 нед. исследования (по сравнению с исходной оценкой). Как видно из приведенных данных, выраженное улучшение состояния пациентов сопровождалось снижением уровня антител к фрагменту 155-164 рецептора нейротрофинов p75. У пациентов 2 группы наблюдался разброс в полученных данных, однако большинство сывороток пациентов 2-ой группы не показало снижения уровня антител к фрагменту 155-164 рецептора нейротрофинов p75.

Таким образом, впервые было показано, что пациенты с аМСИ имеют повышенный уровень аутоантител к фрагменту p75, который в случае успешной терапии церебролизином достоверно понижается. В связи с этим антитела к фрагменту 155-164 рецептора нейротрофинов p75 могут рассматриваться как потенциальный биомаркер терапевтической динамики когнитивных нарушений при проведении нейротрофической превентивной терапии, а модифицированный фрагмент 155-164 рецептора p75 может быть эффективным инструментом для их обнаружения в сыворотках крови пациентов.

Проведенное пилотное исследование позволило обнаружить потенциальный биомаркер, позволяющий прогнозировать отсроченный (через 6



\* $p < 0,01$  по U-критерию Манна-Уитни,  $U = 6$ . Горизонтальные линии отображают средние значения разности оптических плотностей между первым и третьим отборами крови.

Рис. 2. Изменение уровня аутоантител к фрагменту белка p75 между первым (0 день) и третьим (26 неделя) отборами крови в 1 и 2 группах пациентов

нед. после окончания терапии) и долговременный (через 22 нед.) терапевтические эффекты курсовой терапии церебролизином у больных с амнестическим типом синдрома МСИ. Поскольку, однако, проведенное исследование ограничивалось небольшой группой пациентов, его результаты могут рассматриваться как предварительные. Для верификации маркеров, прогнозирующих долговременный терапевтический эффект церебролизина у пациентов с амнестическим типом синдрома МСИ, необходимо увеличение численности исследуемой когорты пациентов.

Определение биомаркеров, прогнозирующих долговременный эффект курсовой терапии церебролизином, позволит стратифицировать пациентов с аМСИ на кандидатов для проведения превентивной терапии с применением церебролизина и лиц, которым такая терапия не показана.

#### Литература

1. Штернберг Э.Я. Клиника деменций пресенильного возраста. — Л., «Медицина». — 1967.
2. Braak H., Braak E. Evolution of the neuropathology of Alzheimer's disease. — *Acta Neurol. Scand. Suppl.* — 1996. — Vol.165. — P. 3-12.
3. Golomb J., Kluger A., Garrard P. et al. *Clinician's manual on mild cognitive impairment.* — London: Science Press Ltd. — 2001. — 56 p.
4. Reisberg B., Ferry S.H., de leon M.G., et al. *The global deterioration scale (GDS) / An instrument*



- for assessment of primary degenerative dementia// *Amer.J.Psych.* — 1982. — Vol.139. — P.1136-1139.
5. Morris J.C. The clinical dementia rating (CDR). Current version and scoring rules//*Neurology.* — 1993. — Vol.43. — P. 4212-4213.
  6. Perry V.H., Holmes C. Microglial priming in neurodegenerative disease. — *Nat Rev Neurol.* — 2014. — Vol.10. — P. 217-224.
  7. Dursun E., Gezen-Ak D., Hanağası H., et al. The interleukin 1 alpha, interleukin 1 beta, interleukin 6 and alpha-2-macroglobulin serum levels in patients with early or late onset Alzheimer's disease, mild cognitive impairment or Parkinson's disease. — *J Neuroimmunol.* — 2015. — Vol.283. — P. 50-57.
  8. Diniz B.S., Reynolds C.F. 3rd, Begley A. et al Brain-derived neurotrophic factor levels in late-life depression and comorbid mild cognitive impairment: a longitudinal study. — *J Psychiatr Res.* — 2011. — Vol.49. — P. 96-101.
  9. Schuhmann B., Dietrich A., Sel S. et al. A role for brain-derived neurotrophic factor in B cell development. — *J Neuroimmunol.* — 2005. — Vol.163. — P. 15-23.
  10. Ключник Т.П., Андросова Л.В., Дупин А.М. Врожденный иммунитет и болезнь Альцгеймера. — *Психиатрия.* — 2011. — Т.1. — С. 52-58.
  11. Малашенкова И.К., Хайлов Н.А., Крынский С.А., Озурцов Д.П., Казанова Г.В., Величковский Б.Б., Селезнева Н.Д., Федорова Я.Б., Пономарева Е.В., Колыхалов И.В., Гаврилова С.И., Дидковский Н.А. Уровень провоспалительных цитокинов и фактора роста VEGF у пациентов с болезнью Альцгеймера и мягким когнитивным расстройством. — *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* — 2016. — Т.116. — С. 39-43.
  12. Журавин И.А., Наливаева Н.Н., Козлова Д.И., Кочкина Е.Г., Федорова Я.Б., Гаврилова С.И. Активность холинэстераз и неприлизина плазмы крови как потенциальные биомаркеры синдрома мягкого когнитивного снижения и болезни Альцгеймера. — *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* — 2015. — Т.115. — С. 110-117.
  13. Журавин И.А., Васильев Д.С., Дубровская Н.М., Багрова Д. И., Кочкина Е. Г., Плеснева С. А., Туманова Н. Л., Наливаева Н. Н. Когнитивные расстройства в онтогенезе млекопитающих при нарушении пренатального развития. — *Ж. Психиатрия.* — 2010. — Т.4. — С. 36-43.
  14. Дубровская Н.М., Наливаева Н.Н., Плеснева С.А., Тернер Э.Дж., Фенонова А.А. Изменение активности амилоид-деградирующих металлопептидаз приводит к нарушению памяти у крыс. — *Ж. Выси. Нервн. Деят.* — 2009. — Т.59. — С. 615-623.
  15. Huang J.Y., Hafez D.M., James B.D., Bennett D.A., Marr R.A. Altered NEP2 expression and activity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. — *J Alzheimers Dis.* — 2012. — Т. 28. — С. 433-441.
  16. Chen H., Tung Y.C., Li B., et al. Trophic factors counteract elevated FGF-2-induced inhibition of adult neurogenesis. — *Neurobiology of aging.* — 2007. — Vol.28. — P.1148-1162. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.05.036>.
  17. Громова О.А. Механизмы нейротрофического и нейропротекторного действия препарата це-обролизина при ишемии головного мозга. — *Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* — 2014. — Vol.3. — P. 43-50.
  18. Садин А.В., Жидоморов Н.Ю., Гоголева И.В., Демидов В.И., Гришина Т.Р., Громова О.А. Исследование нейрорегенеративного действия церебролизина при травматическом повреждении головного мозга. — *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2013;113(4): 57-60.
  19. Zhang L., Chopp M., Meier D.H., Winter S., Wang L., Szalad A., Lu M., Wei M., Cui Y., Zhang Z.G. Sonic hedgehog signaling pathway mediates cerebrolysin improved neurological function after stroke // *Stroke.* 2013; 44(7): 1965-1972.
  20. Sharma H.S., Sharma A., Mossler H., Muresanu D.F. Neuroprotective effects of cerebrolysin, a combination of different active fragments of neurotrophic factors and peptides on the whole body hyperthermia-induced neurotoxicity: modulatory roles of co-morbidity factors and nanoparticle intoxication // *Int Rev Neurobiol.* 2012; 102: 249-276.
  21. Камынина А.В., Пономарева Е.В., Короев Д.О., Волкова Т.Д., Колыхалов И.В., Селезнева Н.Д., Гаврилова С.И., Вольпина О.М. Пониженный уровень антител к фрагменту альфа7-типа ацетилхолинового рецептора в сыворотках крови пациентов с болезнью Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015, т.115,12:128-132.
  22. Georgy G.S., Nassar N.N., Mansour H.A., Abdallah D.M. Cerebrolysin Ameliorates Cognitive Deficits in Type III Diabetic Rats // *PLoS One.* 2013; 8(6): e64847 Print 2013.
  23. Harada S., Yamazaki Y., Tokuyama S. Orexin-A suppresses postischemic glucose intolerance and neuronal damage through hypothalamic brain-derived neurotrophic factor // *J Pharmacol Exp Ther.* — 2013; 344(1): 276-285.
  24. Ubhi K., Rockenstein E., Vazquez-Roque R., Mante M., Inglis C., Patrick C., Adame A., Fahnestock M., Doppler E., Novak P., Moessler H., Masliah E. Cerebrolysin modulates pronerve growth factor/nerve growth factor ratio and ameliorates the cholinergic deficit in a transgenic model of Alzheimer's disease // *J Neurosci Res.* 2013; 91(2): 167-177.
  25. Alcantara-Gonzalez F, Mendoza-Perez C.R., Zaragoza N., Juarez I., Arroyo Garcia L.E., Gamboa C., De La Cruz F, Zamudio S., Garcia-Dolores F, Flores G. Combined administration of cerebrolysin and donepezil induces plastic changes in prefrontal cortex in aged mice // *Synapse.* 2012; 66(11): 938-949.
  26. Reiner M., Brunnbayer M., Dunky A. et al. Therapeutic results with Cerebrolysin in the treatment of dementia // *WMW Wien. Mod. Wochenschr.* 1997. V.147. P. 426 — 431.
  27. Ruther E., Ritter R., Apecechea M. et al. Efficacy of the Peptidergic Nootropic Drug Cerebrolysin in

- Patients with senile dementia of the Alzheimer Type // Pharmacopsychiatry. 1994. Vol.27. N.1. P. 32—40.*
28. Гаврилова С.И., Колыхалов И.В., Селезнева Н.Д., Жариков Г.А. и др. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование влияния церебролизина на эффективность и переносимость последующей холинергической терапии у больных с болезнью Альцгеймера. // Ж. социальн. и клинич. психиатр., 2000. №2. С. 41-46.
  29. Герасимов Н.П. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности церебролизина при болезни Альцгеймера. // Социальная и клиническая психиатрия. 2000. №2. С.35-40.
  30. Alvarez X.A., Cacabelos R., Sampedro C., Couceiro V., Aleixandre M., Vargas M., Linares C., Granizo E., García-Fantini M., Baurecht W., Doppler E., Moessler H. Combination treatment in Alzheimer's disease: results of a randomized, controlled trial with cerebrolysin and donepezil. *Curr Alzheimer Res.* 2011 Aug;8(5):583-91.
  31. Gauthier S, Proano JV, Jia J, Froelich L, Vester JC, Doppler E. Cerebrolysin in mild-to-moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2015; 39(5-6): 332-47.
  32. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. М.: Пульс, 2007. — 360 с.
  33. Rockenstein E., Ubhi K., Pham E., Michael S., Doppler E., Novak P., Inglis C., Mante M., Adame A., Alvarez X.A., Moessler H., Masliah E. Beneficial effects of a neurotrophic peptidergic mixture persist for a prolonged period following treatment interruption in a transgenic model of Alzheimer's disease // *J Neurosci Res.* 2011; 89(11): 1812-1821.
  34. Kraemer B.R., Yoon S.O., Carter B.D. The biological functions and signaling mechanisms of the p75 neurotrophin receptor. *Handb Exp Pharmacol.* 2014;220:121-164.
  35. Knowles J.K., Rajadas J., Nguyen T.V., Yang T., LeMieux M.C., Vander Griend L., Ishikawa C., Massa S.M., Wyss-Coray T., Longo F.M.. The p75 neurotrophin receptor promotes amyloid-beta(1-42)-induced neuritic dystrophy in vitro and in vivo. *J Neurosci.* 2009;29(34):10627-37.
  36. Hu X.Y., Zhang H.Y., Qin S., Xu H., Swaab D.F., Zhou J.N. (2002) Increased p75(NTR) expression in hippocampal neurons containing hyperphosphorylated tau in Alzheimer patients. *Exp Neurol* 178:104-111.

#### Сведения об авторе

**Гаврилова Светлана Ивановна** — д.м.н., профессор, руководитель отдела гериатрической психиатрии и отделения болезни Альцгеймера и ассоциированных с ней расстройств ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». E-mail: sigavrilova@yandex.ru